

УДК:616.7+541.427.2-008.957:616.153.1-092.9

©М.Х.Каримова, Ф.Х.Иноятова

**ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УВЕИТА, ПРОЦЕССЫ  
ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТЬ  
ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ  
ПЕРФТОРАНОМ**

*М.Х.Каримова, Ф.Х.Иноятова*

Второй Ташкентский Государственный медицинский институт,  
г.Ташкент, Республика Узбекистан

Экспериментальный увеит характеризуется выраженной гиперлипипероксидацией в пораженных тканях органа зрения на фоне угнетения активности ферментов СОД и каталазы. Интенсификация ПОЛ отмечена в сыворотке крови и в ткани печени, причем, если активность ферментов АОЗ в крови снижается, то в ткани печени компенсаторно активируется каталаза. Экспериментальная терапия увеита гентамицином и, особенно, перфтораном уменьшает воспалительные явления. Наряду с этим снижается уровень МДА в сыворотке крови и во всех тканях органа зрения, более четко повышается активность ферментов АОЗ.

**Ключевые слова:** увеит, перекисное окисление липидов, перфторан, ферменты антиоксидантной защиты.

**ВВЕДЕНИЕ.** В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа воспалительных заболеваний глаза. Так, например, в Российской Федерации с воспалительными заболеваниями обращались до 16 млн. человек в год, что составляло 40,2% амбулаторного приема и до 50% госпитализированных [1, 2]. С воспалительными заболеваниями связано до 80% случаев временной нетрудоспособности и более 10% слепоты. Такая же динамика прослеживается и в Республике Узбекистан. Воспалительные заболевания приобретают рецидивирующее течение и характеризуются опасностью развития тяжелых последствий, приводящих к инвалидизации больных [3], что диктует необходимость углубленных исследований механизма развития и хронизации патологического процесса, а также поиска патогенетически обоснованных методов коррекции.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении рецидивирующих воспалительных заболеваний глаза, поиск новых патогенетически обоснованных средств лечения является одной из актуальных проблем офтальмологии. Широко используемые в клинической практике для лечения острых воспалительных заболеваний глаз антибактериальные препараты, хотя и оказывают выраженное положительное действие, однако не лишены недостатков [2 - 4]. Действие их во многом направлено не только на воспалительный очаг, но и на другие органы и системы человека.

В патогенезе развития воспалительного процесса ведущая роль принадлежит изменениям микрогемодинамики, интенсификации перекисного окисления

#### ЛЕЧЕНИЯ ПЕРФТОРАНОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УВЕИТА

липидов (ПОЛ) [5 - 7]. Установлено повышение продуктов ПОЛ в тканях сетчатки, пигментного эпителия, слезной жидкости и др. при воспалительных и травматических поражениях, глаукоме, миопии [3, 8].

Исследованиями последних лет [9-11] показана возможность применения перфторана при патологических состояниях, сопровождающихся нарушениями микрогемодинамики. Установлены его антиоксидантные, мембраностабилизирующие свойства, индуктивное воздействие на цитохром Р450-зависимую монооксигеназную систему [12-14]. Однако в литературе нет сведений о применении его при воспалительных заболеваниях глаза. В этой связи целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения перфторана на течение экспериментального увеита, процессы ПОЛ и систему антиоксидантной защиты (АОЗ) в различных тканях глаза кроликов.

**МЕТОДИКА.** Исследования проводили на 18 половозрелых кроликах-самцах. Экспериментальный увеит воспроизводили введением в переднюю камеру обоих глаз кроликов по 0,05 мл взвеси суточной культуры стафилококка в физиологическом растворе [15]. Густота взвеси - 2 млрд. микробных тел в 1 мл. Прокол роговицы проводился у лимба на 12-2 часах. Экспериментальную фармакотерапию начинали на 2 сутки после воспроизведения модели и проводили в течение 10 дней. Животных разделяли на 3 группы в зависимости от проводимой фармакотерапии: 1 группа нелеченая; 2 группа получала гентамицин парабульбарно по 0,3 мл; 3 группа получала перфторан парабульбарно по 0,3 мл. Исследования проводили через 10 суток от начала лечения. В крови и гомогенатах печени, роговицы, радужки, хрусталика определяли содержание малонового диальдегида (МДА) [16], активность каталазы [17] и супероксиддисмутазы [18]. Результаты обработаны методом вариационной статистики.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Введение животным бактериальной взвеси уже через 24 часа приводило к развитию выраженного воспалительного процесса, который усугублялся развитием панофтальмита. Наряду с этим было выявлено значительное увеличение уровня МДА в гомогенатах исследуемых тканей глаза, особенно хрусталика (табл.1).

Характерным было также повышение содержания МДА в сыворотке крови и в гомогенате печени экспериментальных животных. Активация ПОЛ в тканях глаза и в крови кроликов сопровождалась выраженным угнетением активности ферментов СОД и каталазы. Были отмечены отличительные особенности изменений изучаемых ферментов в различных отделах глаза. Для гомогенатов роговицы и радужки стало характерным более выраженное снижение активности СОД: в хрусталике снижалась активность каталазы, а в крови отмечалось снижение значений обоих ферментов. В отличие от них в гомогенате печени выявлена лишь тенденция к снижению активности СОД и активация каталазы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при воспалительных заболеваниях глаз печень также вовлекается в патологический процесс. Возможно, одним из механизмов вовлечения печени является выброс значительных количеств бактериальных токсинов и продуктов некроза в циркулирующую кровь, что способствует активации мембранодеструктивных процессов. Это приводит, с одной стороны, к компенсаторной активации ферментов защиты, с другой - к интенсификации ПОЛ, что и наблюдалось в наших экспериментах.

Лечение экспериментального увеита гентамицином приводило к уменьшению воспалительного процесса в глазу, однако полного излечения не наблюдалось: сохранялось гнойное отделяемое в конъюнктивальной полости, смешанная инъекция сосудов, гнойная имбиция роговицы, наличие гипопиона.

Положительные сдвиги отмечены при исследовании содержания МДА в различных тканях глаза. Так, уровень его в исследуемых тканях глаза и в печени снижался, однако значений контроля не достигал. Активность ферментов антиоксидантной защиты возрастала до контрольных значений в крови, гомогенатах радужки и хрусталика, тогда как в гомогенате роговицы этот

Таблица 1. Содержание МДА и активность ферментов АОЗ в крови и тканях экспериментальных животных.

| Определяемые параметры и исследуемые биопробы                             | Интактные кролики | Острый увеит  | Острый увеит+ гентамицин | Острый увеит+ перфторан |
|---|-------------------|---------------|--------------------------|-------------------------|
| Содержание МДА<br>Сыворотка крови,<br>нмоль/мл                            | 6,357±0,271       | 12,037±0,782* | 9,664±0,431*^            | 6,631±0,321^            |
| Печень, нмоль/мг белка  | 0,118±0,009       | 0,226±0,013*  | 0,170±0,009*^            | 0,158±0,012*^           |
| Роговица --«--  | 0,172±0,011       | 0,265±0,011*  | 0,167±0,012^             | 0,178±0,017^            |
| Радужка --«--   | 0,082±0,003       | 0,133±0,008*  | 0,129±0,008*             | 0,089±0,006^            |
| Хрусталик --«--   | 0,091±0,004       | 0,222±0,016*  | 0,092±0,007^             | 0,100±0,004^            |
| Активность СОД,<br>усл.ед/мин·мг·белка:                                   |                   |               |                          |                         |
| Кровь   | 1,173±0,096       | 0,738±0,056*  | 0,933±0,057              | 1,258±0,090^            |
| Печень  | 3,023±0,112       | 2,565±0,098   | 2,025±0,113*             | 2,983±0,189             |
| Роговица  | 12,375±0,549      | 6,083±0,174*  | 7,794±0,442*             | 9,784±0,523^            |
| Радужка   | 10,453±0,568      | 4,335±0,143*  | 9,622±0,576^             | 10,484±0,798^           |
| Хрусталик   | 2,165±0,104       | 1,903±0,101   | 1,540±0,106              | 2,146±0,116             |
| Активность каталазы,<br>мкмольН <sub>2</sub> О <sub>2</sub> /мин·мг·белка |                   |               |                          |                         |
| Кровь   | 0,112±0,009       | 0,074±0,003*  | 0,111±0,006              | 0,124±0,009^            |
| Печень  | 0,188±0,011       | 0,247±0,011*  | 0,102±0,004*^            | 0,127±0,005*^           |
| Роговица  | 0,137±0,009       | 0,089±0,005*  | 0,091±0,004*             | 0,117±0,007             |
| Радужка   | 0,115±0,006       | 0,063±0,004*  | 0,102±0,005^             | 0,131±0,008^            |
| Хрусталик   | 0,112±0,005       | 0,065±0,004*  | 0,089±0,003^             | 0,127±0,005^            |

Примечание: \* - различия между показателями интактной и опытной групп достоверны ( $p < 0,05$ ); ^ - различия между показателями нелеченой и леченой групп достоверны ( $p < 0,05$ ).

показатель сохранялся ниже значений контроля. Следует отметить, что в печени активность ферментов АОЗ под влиянием гентамицина угнеталась как по сравнению с показателями нелеченой группы, так и у интактных животных. На наш взгляд это было обусловлено токсическим действием препарата на печень, что подтверждается сохранением высоких значений МДА в гомогенате данного органа.

Экспериментальная терапия увеита перфтораном приводила к снижению гиперлипเปอร์оксидации в тканях глаза. Значения МДА в исследуемых органах приближались к аналогичным параметрам у интактных кроликов. Активизировались и ферменты антиоксидантной защиты, причем более выражено повышалась активность ферментов в тканях радужки и хрусталика. Такие положительные сдвиги приводили к существенному уменьшению воспалительных явлений в глазу. Причем по сравнению с гентамицином перфторан давал больший клинический эффект. Вместе с тем отмечено снижение уровня МДА в сыворотке крови и в гомогенате печени экспериментальных животных. Однако значений контроля они не достигали. Повышалась активность СОД и каталазы в крови, а в гомогенате печени показатели СОД существенно возрастали и даже превышали контрольные значения, в то время как высокая активность каталазы у нелеченых животных снижалась до значений контроля.

Более выраженный положительный эффект перфторана, на наш взгляд, связан с его уникальными свойствами. Согласно литературным данным [10, 11] перфторан (голубая кровь) является кровезаменителем и состоит из двух компонентов: один - перфтордекалин - является мощным индуктором митохондриальной монооксигеназной системы (МОС) [12, 19, 20]. Причем такое его действие в основном связано с восстановлением структуры биомембран. Внедряясь в липидный бислой мембран эндоплазматического ретикула, он

#### ЛЕЧЕНИЯ ПЕРФТОРАНОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УВЕИТА

способствует образованию прочных связей в активном центре фермента с субстратами [21, 22]. Положительный эффект перфторана, выражающийся в предотвращении мембранодеструктивных процессов, связан с полифункциональным действием препарата: с одной стороны, он, улучшая микрогемодинамику и транскапиллярный обмен, препятствует развитию гипоксии и, как следствие, уменьшает деструктивное действие фосфолипазы  $A_2$  [23-25]; с другой - в силу хорошей растворимости он адсорбирует большое количество цитотоксических компонентов фосфолипидов и свободных радикалов, препятствуя окислению полиненасыщенных жирных кислот фосфолипидов биомембран [14, 22]. Они, проникая и задерживаясь в гидрофобной части мембран между фосфолипидными слоями, увеличивают ее толщину, снижают величину градиента потенциала на её поверхности и тем самым затрудняют перенос тяжелых сильно заряженных ионов и выход из клетки в межклеточное пространство белковых молекул [10, 11, 14]. Кроме того, находящееся в составе перфторана поверхностно-активное вещество проксанол, адсорбируясь на мембране, структурирует воду и образует "вязкий" барьер, препятствующий поступлению различных токсикантов внутрь клетки. Совокупность этих эффектов и обеспечивает мембраностабилизирующее действие препарата. Одним из механизмов уменьшения воспалительных явлений в пораженных органах является то, что липосомы интенсивно поглощаются клетками ретикуло-эндотелиальной системы, что уменьшает распространение инфекции.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. При экспериментальном увеите наблюдается выраженная гиперлипипероксидация в пораженных тканях глаза на фоне угнетения активности ферментов СОД и каталазы. Интенсификация ПОЛ отмечена в сыворотке крови и в печени, причем, если активность ферментов АОЗ в крови снижается, то в ткани печени компенсаторно активируется каталаза.
2. Экспериментальная терапия увеита гентамицином приводит к снижению гиперлипипероксидации, повышению активности ферментов АОЗ, однако полной их нормализации не наблюдается. В отличие от гентамицина фармакотерапия перфтораном более выражено уменьшает гиперлипипероксидацию не только в пораженном органе, но и в сыворотке крови и в гомогенате печени экспериментальных животных.
3. Фармакотерапия гентамицином (особенно перфтораном) приводит к уменьшению воспалительных явлений в тканях глаза кроликов с экспериментальным увеитом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Южаков А.М., Травкин А.Г., Киселева О.А. и др. (1991) Вестн.офтальмол. №2, 5-7.
2. Данилевич (ред.) (2000) Современная офтальмология. С.-Петербург.
3. Катаргина Л.А., Хватова А. В. (2000) Эндогенные увеиты у детей и подростков. Москва.
4. Мустафина Ж.К., Краморенко Ю.С., Кобцева В.Ю. (1999) Клини. лабор. диагностика, №5, 47-49.
5. Скулачев В.П. (1999) Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, №1, 12-18.
6. Титеева Г.Р., Коровина Н.Н. (1996) Центрально-Азиатский медицинский журнал, №4, 78-84.
7. Тиунов Л.А. (1995) Вестник РАМН, №3, 9-13.
8. Камилов Ф.Х., Винькова Л.Г., Орлова Н.С. (1999) Клини. лабор. диагностика, №7, 7-9.

9. Ковеленов А.Ю., Лобзин Ю.В., Плужников Н.Н., Дьячков Д.Г. (2001) Клин. и экспер. фармакология, **64**, 41-45.
10. Иваницкий Г.Р., Белоярцев Ф.Ф. (1993) В кн. Медико-биологические аспекты применения эмульсий перфторуглеродов, Пушино, ОНТИ НЦБИ АН СССР, с.7-38.
11. Мороз В.В., Крылов Н.Л., Иваницкий Г.Р. и др. (1999) Анестезиология и реаниматология. Приложение, с.126-135.
12. Образцов В.В., Шехтман Д.Г., Склифас А.Н., Макаров К.Н. (1988) Биохимия, **53**, 613-619
13. Ахмедов Р.Н. (1998) Педиатрия. №1-2, 48-50.
14. Михайлов Г.М., Варыханов А.А., Воровский В.Е. и др. (1993) Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии. Новые аспекты исследований, Пушино, с.141-144.
15. Боровкова Н.Г., Кащеева Г.М. (1973) Офтальм. журнал. №7, 544-547.
16. Андреева А.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. (1989) Лаб. дело, №1, 41-49.
17. Коралюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. (1998) Лаб. дело, №1, 16-19.
18. Мхитарян В.Г., Бадалян Г.Е. (1978) Журнал экспер. и клин. медицины. №6, 7-12.
19. Ахмедов Р.Н. (1998) Кимё ва фармация, №1, 47-50.
20. Иноятов Ф.Ш. (2000) Клин. и экспер. фармакология. **63**, 67-70.
21. Образцов В.В., Кабальнов А.С., Гросс У.И. и др. (1993) В кн. Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии. Новые аспекты исследований. Пушино. с.117-129.
22. Голубев А.М. (1993) Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии. 82-93.
23. Ладилов Ю.В., Исламов Б.И., Воробьев С.И., Иваницкий Г.Р. (1992) Бюлл. экспер. биол. мед. №6, 593-595.
24. Воробьев С.И. (1994) Физико-химические и клинические исследования перфторорганических соединений, Пушино, с.186-189.
25. Скорин В.И., Шилов В.В., Судус А.В., Зуев В.В. (1997) Бюлл. экспер. биол. и мед., №10. 477-480.

Поступила 23.11.01.

# THE EFFECT OF PERFTORAN ON A COURSE OF EXPERIMENTAL UVEITIS, LIPID PEROXIDATION PROCESSES AND ACTIVITY OF ENZYMES OF ANTIOXI- DANT DEFENSE

*M.Kh. Karimova, F.Kh. Inoyaytova.*

2<sup>nd</sup> Tashkent State Medical Institute, Uzbekistan

Experimental uveitis is characterized by a pronounced lipid peroxidation (LPO) in damaged tissues of eye, which is complicated by reduced activity of the antioxidant enzymes, SOD and catalase. The intensification of LPO was also found in blood serum and hepatic tissue. However, hepatic lipid peroxidation was accompanied by compensatory increase of catalase activity. The activity of antioxidant defence enzymes decreased in blood, whereas catalase was activated in hepatic tissue. The therapeutic effect was accompanied by a decrease of LPO products and increase of activity of the antioxidant enzymes in all tissues. Treatment of uveitis with gentamycin and, especially, perftoran reduced inflammatory events.

**Key words:** uveitis, lipid peroxidation, antioxidant enzymes, perftoran.